

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—67683

⑭ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 311/68

405/06

// A 61 K 31/40

31/445

識別記号

ABU

庁内整理番号

7169—4C

8214—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)4月22日

発明の数 7

審査請求 未請求

(全 21 頁)

⑭ 活性化化合物、その製法およびそれを含む医薬組成物

⑮ 特 願 昭57—166437

⑯ 出 願 昭57(1982)9月24日

優先権主張 ⑰ 1981年9月25日 ⑱ イギリス (GB) ⑲ 29064

⑳ 発 明 者 ジョン・モーリス・エバンス  
イギリス国エセックス州ロイド  
ン・オールドハウス・レーン・  
カタ (番地なし)

㉑ 発 明 者 ロビン・エドウィン・パツキン

ガム

イギリス国ハートフォードシャー  
州ウエル・ウインガーデンシ  
テイ・ネラロード291番

㉒ 出 願 人 ビーチャム・グレープ・ピーエ  
ルシー

イギリス国ミドルセックス州ブ  
レントフォード・グレート・ウ  
エストロード・ビーチャムハウ  
ス (番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 秋沢政光 外1名  
最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

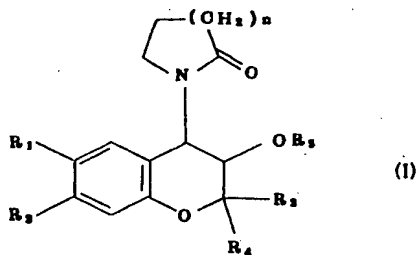
明 細 書

## 1 発明の名称

活性化化合物、その製法およびそれを含む医薬組成物

## 2 特許請求の範囲

(1) 式(I)



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  の一方は水素であり、他方はアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルヒドロキシメチル、ニトロ、シアノ、クロル、トリフルオルメチル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルコキシスルフィニル、アルコキシスル

ホニル、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、またはアミノ部分が1または2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルフィニル、アミノスルホニルもしくはアミノカルボニル、またはアルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシスルフィニルアミノもしくはアルコキシスルホニルアミノ末端がアルキルカルボニル、ニトロもしくはシアノ、または  $-O(アルキル)NOH$  しくは  $-O(アルキル)NNH_2$  により置換されたエチレニルからなる群から選択され、ここでアルキル基またはアルキル含有基のアルキル部分は1~6個の炭素原子を有しており、

$R_3$  及び  $R_4$  の一方は水素または1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、他方は1~4個の炭素原子を有するアルキルであるか、あるいは  $R_3$  及び  $R_4$  はそれらが結合している炭素と共に3~6個の炭素原子を有するスピロアルキルであり、

$R_3$  は水素、1~3個の炭素原子を有するアル

キルまたは1～8個の炭素原子を有するアシルであり、そして

n は1または2であり、ラクタム環はOH基に対してトランスである)で表わされる化合物。

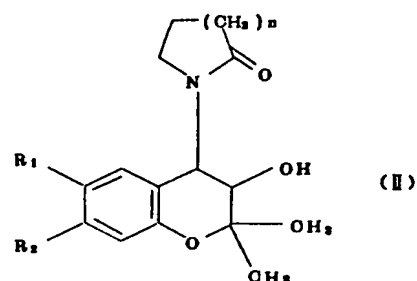
(2) R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の一方が水素であり、他方がアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルヒドロキシメチル、ニトロまたはシアノからなる群から選択される特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(3) R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> のうち他方に関して、アルキル基またはアルキル含有基のアルキル部分はメチルまたはエチルである特許請求の範囲第(1)または(2)項記載の化合物。

(4) R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> はいずれも1～4個の炭素原子を有するアルキルである特許請求の範囲第(1)～(3)項のいずれか一つの項に記載の化合物。

(5) R<sub>1</sub> が水素である特許請求の範囲第(1)～(4)項のいずれか一つの項に記載の化合物。

(6) 式(II)



で表わされ、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の一方が水素であり、そして他方がアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルヒドロキシメチル、ニトロまたはシアノからなる群から選択され、アルキル基またはアルキル含有基のアルキル部分がメチルまたはエチルであり、そして n は1または2であり、またラクタム環がOH基に対してトランスである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(7) R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> の一方が水素であり、そして他方がニトロまたはシアノである特許請求の範囲第(1)～(6)項のいずれか一つの項に記載の化合物。

(8) R<sub>1</sub> が水素である特許請求の範囲第(1)～(7)項のいずれか一つの項に記載の化合物。

(9) 3-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール、7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール、6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-イルアセテート、6-ニトロ-3, 4-ジニトロ-2-メチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール、6-カルボメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール、6-カルボメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]

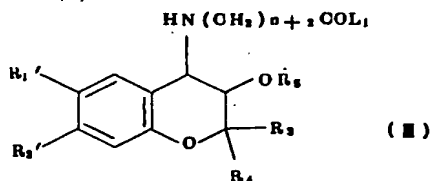
ピラン-3-オール、6-クロル-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール、6-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オールまたは6-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オールである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

00 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オールである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

01 これは実質的に純粋な形態であることを特徴とする特許請求の範囲第(1)～00項記載の化合物。

02 それが合成により製造されることを特徴とする特許請求の範囲第(1)～01項記載の化合物。

03 式(II)

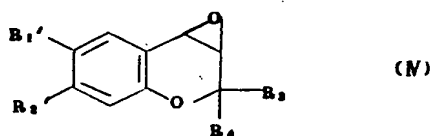


(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素または水素に転換されうる基または原子であり、そして他方は  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について特許請求の範囲第(1)項において定義した置換基からなる群の一員またはそれに転換されうる基または原子であり、 $R_3 \sim R_5$  及び  $z$  は特許請求の範囲第(1)項における同一の意義を有し、 $L_1$  は離脱基であり、また置換アミノ基は  $OR_5$  基に対してトランスである)で表わされる化合物またはその金属塩を閉環し、

$R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方が  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について特許請求の範囲第(1)項において定義した置換基に転換されうる基または原子であるとき、

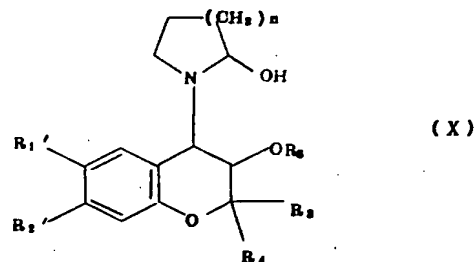
鉄を有し、そしてラクタム基は  $OR_5$  基に対してトランスである)で表わされる化合物またはその金属塩を酸化し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方が  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について特許請求の範囲第(1)項において定義した置換基からなる群の一員に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を定義した置換基からなる群の一員に転換し、 $B_3$  が式(I)で表わされる化合物において水素であるとき、所望ならば、1～3個の炭素原子を有するアルキル剤または1～8個の炭素原子を有するアシル化剤によりアルキル化またはアシル化することを特徴とする式(I)で表わされ、特許請求の範囲第(1)～40項のいずれかに定義された化合物の製造方法。

04 式 (IV)



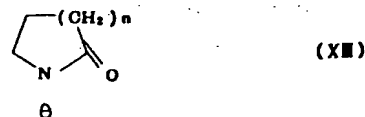
この基または原子を定義した置換基からなる群の一員に転換し、そして  $B_3$  が式(I)で表わされる化合物において水素であるとき、所望ならば、1～3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1～8個の炭素原子を有するアシル化剤によりアルキル化またはアシル化することを特徴とする式(I)で表わされ、特許請求の範囲第(1)～40項のいずれかに定義された化合物の製造方法。

04 式 (X)



(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  は特許請求の範囲第43項における同一の意義を有し、そして  $B_3 \sim B_5$  及び  $z$  は特許請求の範囲第(1)項における同一の意

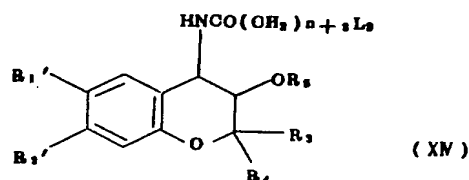
(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  は特許請求の範囲第43項における同一の意義を有し、そして  $B_3$  及び  $B_4$  は特許請求の範囲第(1)項における同一の意義を有する)で表わされる化合物を式(XII)



(式中、 $z$  は特許請求の範囲第(1)項における同一の意義を有する)で表わされるアニオンと反応させ、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方が  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について特許請求の範囲第(1)項において定義した置換基からなる群の一員に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を定義した置換基からなる群の一員に転換し、そして  $B_3$  が式(I)で表わされる化合物において水素であるとき、所望ならば、1～3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1～8個の炭素原子を有するア

シル化剤によりアルキル化またはアシル化することを特徴とする式(I)で表わされ、特許請求の範囲第(1)～(4)項のいずれかに定義された化合物の製造方法。

(4) 式(XV)



(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  は特許請求の範囲第(3)項における同一の意義を有し、 $R_3 \sim R_5$  及び  $n$  は特許請求の範囲第(1)項における同一の意義を有し、そして  $L_2$  は離脱基であり、そして置換アミノ基は  $OR_5$  基に対してトランスである)で表わされる化合物を閉環し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方が  $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方について特許請求の範囲第(1)項に

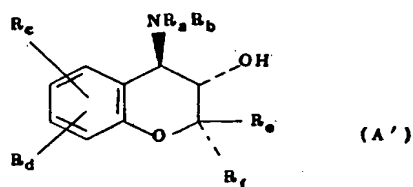
(4) 血圧降下に効果的な量の、式(I)で表わされ、特許請求の範囲第(1)～(4)項のいずれかに定義された化合物または特許請求の範囲第(4)項に定義された組成物を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高血圧症の治療方法。

(4) 特許請求の範囲第(4)項に定義された、式(XV)で表わされる特許請求の範囲第(4)項記載の化合物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理学的活性を有する新規ベンゾピラン類、それらの製造方法及びその中間体、医薬組成物及びそれらの製造方法、並びにそれらの哺乳動物の治療における用途に関するものである。

米国特許第 4, 110, 347 号は式(A')



において定義した置換基からなる群の一員に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を定義した置換基からなる群の一員に転換し、そして  $R_5$  が式(I)で表わされる化合物における水素であるとき、所望ならば、1～3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1～8個の炭素原子を有するアシル化剤によりアルキル化またはアシル化することを特徴とする式(I)で表わされ、特許請求の範囲第(1)～(4)項のいずれかに定義された化合物の製造方法。

(4)  $R_1'$  及び  $R_2'$  が各々  $R_1$  及び  $R_2$  であることを特徴とする特許請求の範囲第(3)～(4)項のいずれか一つの項に記載の方法。

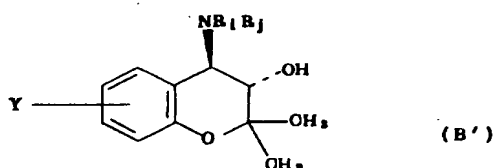
(4) 式(I)で表わされる化合物は実質的に純粋な形態で単離されることを特徴とする特許請求の範囲第(3)～(4)項のいずれか一つの項に記載の方法。

(4) 血圧降下に効果的な量の、式(I)で表わされ、特許請求の範囲第(1)～(4)項のいずれかに定義された化合物及び医薬として適当な担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

(式中、 $R_a$ は水素原子またはヒドロキシ、もしくは  $O_1 \sim 6$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $O_1 \sim 6$  炭化水素基であり、 $R_b$ は水素原子または  $O_1 \sim 6$  アルキル基であるか、あるいは  $NR_8R_9$  は1または2個のメチル基で置換されていてもよいヘテロ環であり、 $R_c$ は水素もしくはハロゲン原子または  $O_1 \sim 6$  アルキル、 $O_1 \sim 6$  アルケニル、 $O_1 \sim 6$  アルコキシ、 $O_2 \sim 6$  アルケンオキシル、 $O_1 \sim 6$  アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、 $O_1 \sim 6$  アルキルアミノ、 $O_1 \sim 6$  ジアルキルアミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $O_2 \sim 7$  アシルアミノ、 $O_1 \sim 6$  アルコキシスルホニルアミノ、カルボキシル、ニトリルまたは  $AOR_g$ ,  $ASR_g$ ,  $ASO_2R_g$ ,  $ANHR_g$ ,  $ANR_gOOR_h$ ,  $ANR_gSO_2R_h$  または  $ANR_gCO_2R_g$  基(式中、 $A$  は1～4個の炭素原子を有するアルキレン基であり、 $R_g$  は1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、そして  $R_h$  は1～4個の炭素原子を有するアルキル基である)であり、そして  $R_d$ は水素もしくはハロゲン原子またはメチルもしくはメトキシであるか、あるいは  $R_c$ は  $R_d$ と共に関  $-OH=OH$ 、 $-OH=OH-$ 、 $-NH-OH=OH-$ 、 $-OH_2-OH_2-$

$\text{OH}_2-\text{OH}_2-$  または  $-\text{OH}_2-\text{OH}_2-\text{OH}_2-\text{OO}-$  系を形成し、 $\text{R}_0$  は水素原子または  $\text{O}_1-$ 、アルキルもしくはフェニル基であり、そして  $\text{R}_1$  は水素原子または  $\text{O}_1-$ 、アルキルもしくはフェニル基である)で表わされ、血圧降下活性を有する化合物及びその酸付加塩を記載している。

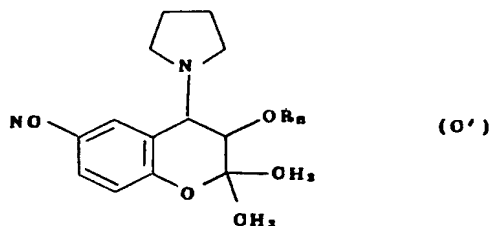
米国特許第 4, 251, 532 号は式 (B')



(式中、 $\text{R}$  は水素原子または 4 個以下の炭素原子を有するアルキル基であり、後者は塩素または臭素原子により、またはヒドロキシ基により、または 4 個以下の炭素原子を有するアルコキシ基により、または 4 個以下の炭素原子を有するアシルオキシ基により置換されていてもよく、そして  $\text{R}_1$  は水素原子または 4 個以下の炭素原子を有

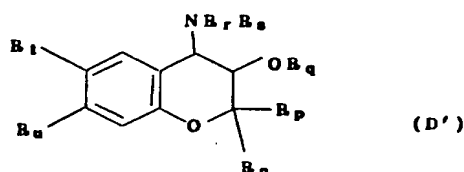
するアルキル基であるか、あるいは  $\text{R}_1$  は  $\text{R}_2$  と結合し、従つてそれらが結合している窒素原子と共に 5, 6 または 7 員ヘテロ環を形成し、この環はメチルで置換されていてもよく、 $\text{Y}$  は基  $\text{OOR}_k$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_k$ ,  $\text{SOR}_k$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_k$ ,  $\text{SOOR}_k$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}_k$ ,  $\text{OH}(\text{OH})\text{R}_k$ ,  $\text{O}(\text{R}_k)=\text{NOH}$ ,  $\text{O}(\text{R}_k)=\text{NNH}_2$ ,  $\text{OONH}_2$ ,  $\text{OONR}_k$ ,  $\text{Bm}$ ,  $\text{SONB}_k$ ,  $\text{R}_k$  または  $\text{SO}_2\text{NR}_k\text{Bm}$  (式中、 $\text{R}_k$  及び  $\text{R}_k$  は各々独立して 8 個以下の炭素原子を有する炭化水素基、または塩素または臭素原子により、ヒドロキシ基により、または 1~4 個の炭素原子を有するアルコキシ基により、または 4 個以下のアシルオキシ基により、または同一炭素原子に結合した 3 個以下の弗素原子により不活性的に置換されたこのような基である)であり、そして  $\text{Bm}$  は水素原子または 4 個以下の炭素原子を有するアルキル基である)で表わされ、有用な抗高血圧活性を有する化合物、及びその塩並びに O-アシル部分が 18 個以下の炭素原子を含有するその O-アシル誘導体を記載している。

欧州特許公告第 9912 号は式 (O')



(式中、ピロリジン及び  $\text{OR}_a$  部分はトランスであり、 $\text{R}_a$  は水素原子、1~3 個の炭素原子を有するアルキル基または 1~8 個の炭素原子を有するアシル基である)で表わされる抗高血圧性化合物またはその医薬として適当な酸付加塩を記載している。

欧州特許公告第 28449 号は式 (D')



(式中、 $\text{R}_0$  は水素原子または低級アルキル基であり、

$\text{R}_p$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $\text{R}_q$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $\text{R}_r$  は水素原子または低級アルキル基であり、 $\text{R}_s$  は低級アルキルまたは置換アルキル基であり、

あるいは  $\text{R}_r$  及び  $\text{R}_s$  は結合してそれらが結合している窒素原子と共に、環素または窒素原子を含有していてもよい 5, 6 または 7 員環を形成し、 $\text{R}_1$  は電子吸引性基であり、

$\text{R}_2$  は電子供与性基であり、そして  $\text{NR}_r\text{R}_s$  と  $\text{OR}_q$  はトランスである)で表わされ、血圧降下活性を有し、望ましくない心臓作用が少ない化合物を記載している。

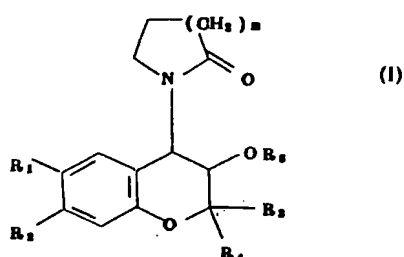
欧州特許公告第 28064 号は式 (E')



(式中、 $R_o, R_p, R_q, R_r$ 及び $R_s$ は式(D')における同一の意義を有し、そして $R_v$ は電子供与基であり、そして $R_w$ は電子吸引基であり、そして $NR_rR_o$ 及び $OR_q$ 部分はトランスである)で表わされ、血圧降下活性を有し、かつ望ましくない心臓作用が少ない化合物及びその塩及び前駆薬(Pro-drug)を記載している。

本発明において、血圧降下活性を有する別の一群のベンゾピラン類が見出された。このような化合物はベンゾピランを4位で置換している酸素含有環上にオキシ基が存在することを特徴とする。

従つて、本発明は式(I)



炭素原子を有するアルキルであり、他方は1~4個の炭素原子を有するアルキルであるか、あるいは $R_3$ 及び $R_4$ はそれらが結合している炭素原子と共に3~6個の炭素原子を有するスピロアルキルであり、

$R_5$ は水素、1~3個の炭素原子を有するアルキルまたは1~8個の炭素原子を有するアシルであり、そして

$n$ は1または2であり、ラクタム基は $OR_5$ 基に対してトランスである)で表わされる化合物を提供する。

$R_1$ 及び $R_2$ の一方が水素であるときの他方は好ましくはアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルヒドロキシメチル、ニトロまたはシアノからなる群から選択される。

$R_3$ 及び $R_4$ の他に関して、アルキル基またはアルキル含有基のアルキル部分は好ましくはメチルまたはエチルである。

$R_3$ 及び $R_4$ は好ましくはいずれも1~4個の

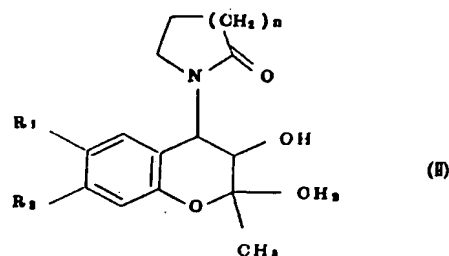
(式中、 $R_1$ 及び $R_2$ の一方は水素であり、他方はアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルヒドロキシメチル、ニトロ、シアノ、フロル、トリフルオルメチル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルコキシスルフィニル、アルコキシスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアミノ部分が1または2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノスルフィニル、アミノスルホニルもしくはアミノカルボニル、またはアルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシスルフィニルアミノまたはアルコキシスルホニルアミノ、末端がアルキルカルボニル、ニトロもしくはシアノ、または $-O(アルキル)NOH$ もしくは $-O(アルキル)NNH_2$ により置換されたエチレニルからなる群から選択され、ここでアルキル基またはアルキル含有基のアルキル部分は1~6個の炭素原子を含有し、

$R_3$ 及び $R_4$ の一方は水素または1~4個の炭

炭素原子を有するアルキルである。特に、それらはいずれもメチルまたはエチルであり、好ましくはいずれもメチルである。

$R_5$ がアルキルであるとき、その好ましい例にはメチル、エチル及び $n$ -プロピルが含まれ、そのうちメチルが最も好ましい。 $R_5$ がアシルであるとき、好ましい一群は非置換カルボキシル系アシル、例えば、脂肪族アシルまたはベンゾイルである。しかしながら、 $R_5$ は好ましくは水素である。

式(I)に包含されるのは下記式(II)で表わされる；下位概念の一群の好ましい化合物である。



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  の一方は水素であり、そして他方はアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルヒドロキシメチル、ニトロまたはシアノからなる群から選択され、アルキル基またはアルキル含有基のアルキル部分がメチルまたはエチルであり、そして  $n$  は 1 または 2 である。

式(II)で表わされ、式中、 $R_1$  及び  $R_2$  の一方が水素であり、そして他方がニトロまたはシアノである化合物が大いに好ましい。更に、式(II)で表わされ、 $R_1$  が水素であり、そして  $R_2$  が上で定義した置換基の一員である化合物が好ましい。結果として、最も好ましい化合物は、 $R_1$  がニトロまたはシアノであり、そして  $R_2$  が水素であるものである。

式(I)及び(II)で表わされる化合物はピペリドン置換基 ( $n=2$  のとき) 及びピロリドン置換基 ( $n=1$  のとき) の両者を包含する。

式(I)及び(II)で表わされる化合物は実質的に純粋な形態をしているのが好ましい。

意義を有し、 $L_1$  は離脱基であり、また置換アミノ基は  $OR_3$  基に対してトランスである) で表わされる化合物またはその金属塩を閉環し、

$R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方が  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について上で定義した置換基に転換されうる基または原子を定義した置換基の群の一員に転換し、そして  $R_3$  が式(II)で表わされる化合物において水素であるとき、所望ならば、1~3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1~8個の炭素原子を有するアシル化剤によりアルキル化またはアシル化することを含む。

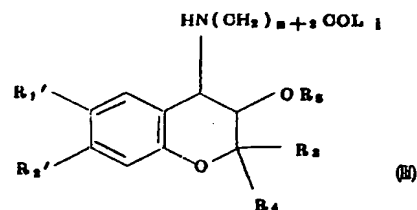
離脱基  $L_1$  は二級アミノ親核基により置換されうる基である。このような基の好ましい例にはヒドロキシ及び特に  $OR_1$ 、アルコキシ、例えば、エトキシが含まれる。

閉環は通常式(II)で表わされる化合物を不活性溶媒、例えば、キシレンまたはトルエン、中で連続加熱することにより行なう。

本発明は合成的に製造されたいかなる場合の式(I)及び(II)で表わされる化合物に及ぶ。

式(I)及び(II)で表わされる化合物は非対称中心を有しており、従つて光学的に活性な形態で存在する。本発明は個々の全てのこのような形態に、そしてそれらの混合物に及ぶ。

本発明はまた、式(I)で表わされる化合物の製造方法も提供し、この方法は式(III)



(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素または水素に転換されうる基または原子であり、そして他方は  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について上で定義した置換基からなる群の一員またはそれに転換されうる基または原子であり、 $R_3 \sim R_5$  及び  $n$  は上と同一の

式(II)で表わされる化合物の金属塩を用いる場合、ナトリウム塩が好ましい。しかしながら、金属塩を全く使用しない方が更に好ましい。なぜならば、特に、これにより離脱基反応が避けられるからである。

$R_1$  及び  $R_2$  の一方が水素であるとき、他方の芳香族基または原子を  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について上で定義した基の群の一員に転換することが一般に知られている。例えば、この反応を行なうとき、いかなる非置換末端アミノ部分も、例えば  $R_1$  及び  $R_2$  の他方がアミノスルフィニル、アミノスルホニルまたはアミノカルボニルであるような場合、保護剤で保護するのが好ましい。保護剤の例にはアシル基、例えば、アセチル基が含まれる。非置換末端アミノ部分の保護は式(II)で表わされ、式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素であり、そして他方がアミノスルフィニル、アミノスルホニルまたはアミノカルボニルである化合物を、例えば、塩化アシルと反応させることにより行なう。アシル保護剤の除去は閉環反応後塩基加水分解により

行なう。

$R_1$  及び  $R_2$  の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、他方の芳香族基または原子を  $R_1$  及び  $R_2$  の他方について上で定義した基の群の一員に転換することも一般によく知られている。例えば、水素原子は、式(IV)で表わされ、式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素であり、そして他方がアセトアミドである化合物を公知の方法でニトロ化し、次いで化合物を加水分解し、得られたアミンをジアゾニウム塩に転換し、最後にそれを分解することにより、ニトロ基に置換でき、かくして、式(II)で表わされ、式中、 $R_1$  及び  $R_2$  の一方が水素であり、そして他方がニトロである化合物が得られる。

しかしながら、上述したように、いかなる転換も初めの方の段階で行なうのが好ましい。

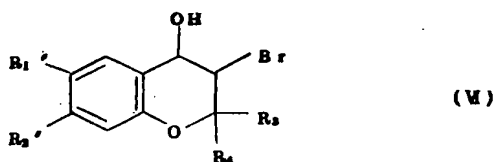
好ましくは、アルキル化剤はヨウ化アルキルであり、反応は不活性溶媒、例えば、トルエン、中で塩基、例えば、カリウム-tert-ブトキシドの存在下で行なう。

う。溶媒はアルコール、例えば、メタノールまたはエタノールでよい。

$L_1$  がヒドロキシルであるとき、反応は、遊離エタノール中炭酸ナトリウムの存在下で行なうとよく進行する。 $L_1$  が  $O_2$ -、アルコキシであるとき、反応は好ましくはエタノール中水酸化ナトリウムの存在下で行なう。

条件によつては、式(IV)で表わされる化合物は自ら閉環して式(II)で表わされる化合物を形成する。

式(IV)で表わされる化合物は、式(V)

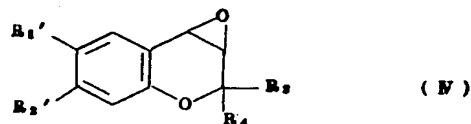


(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  及び  $R_3$  及び  $R_4$  は上記と同一の意義を有し、そしてヒドロキシル基はプロム基に対してトランスである)で表わされる化合物を塩基、例えば、水酸化カリウムとエーテルまた

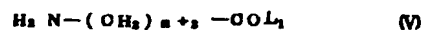
特開昭58- 67683 (8)

好ましくは、アシル化剤はカルボン酸またはその誘導体、例えば無水物であり、反応は非ヒドロキシル系溶媒中で、縮合促進剤、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で行なう。

式(IV)で表わされる化合物は式(V)



(式中、 $R_1'$  及び  $R_2'$  及び  $R_3$  及び  $R_4$  は上記と同一の意義を有する)で表わされる化合物を式(V)

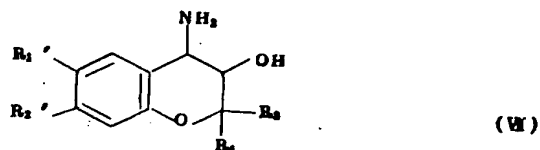


(式中、 $n$  及び  $L_1$  は上記と同一の意義を有する)で表わされる化合物を反応させることにより製造できる。

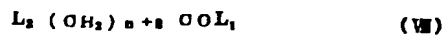
反応は通常、溶媒中で低、中または高温で行な

はジオキサン水溶液と反応させることにより、好ましくは現場で、生成される。

あるいは式(IV)で表わされる化合物は式(VI)



(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は上記と同一の意義を有しそしてアミノ基はヒドロキシル基に対してトランスである)で表わされる化合物を式(VII)



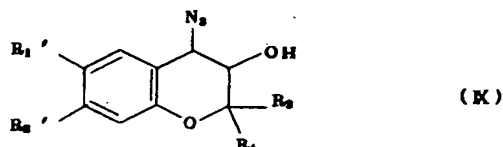
(式中、 $n$  及び  $L_1$  は上記と同一の意義を有し、そして  $L_2$  は離脱基である)で表わされる化合物と反応させることにより製造できる。

離脱基、 $L_2$  は第一アミノ親核基により置換されうる基である。このような基の好ましい例には



ハロゲン、例えば、タロル及びブロムが含まれる。

式(VI)で表わされる化合物は式(V)で表わされる化合物をエタノール性水酸化アンモニウム溶液と反応させることにより製造できる。あるいは、それらは式(K)



(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は上記と同一の意義を有し、そしてアジド基はヒドロキシ基に対してトランスである)で表わされる化合物を亜鉛及び塩酸で還元することにより製造できる。

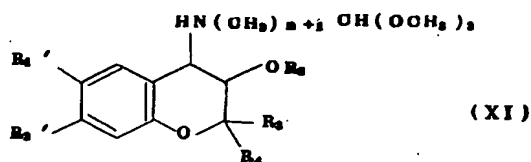
そして、この式(K)で表わされる化合物は式(V)で表わされる化合物からアジ化ナトリウムと、閉環の存在下で、例えば、ジメチルホルムアミド中で反応させることにより製造できる。

本発明は式(I)で表わされる化合物の別の製造方

れる化合物において水素であるとき、所望ならば、1〜3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1〜8個の炭素原子を有するアシル化剤によりアルキル化またはアシル化することを含む。

酸化は好ましくはメタノール水溶液のような溶液中で過ヨウ素酸カリウムのような過ヨウ素酸を用いて行なう。

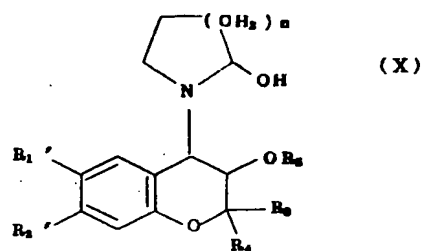
式(X)で表わされる化合物は酸の存在下で式(XI)



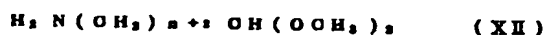
(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、及び  $R_5$  は上と同一の意義を有し、そして置換アミノ基は  $OR_5$  基に対してトランスである)で表わされる化合物を閉環することにより製造できる。

そして、この式(XI)で表わされる化合物は式(V)で表わされる化合物を(XII)

法も提供し、これは式(X)



(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、及び  $R_5$  は上記と同一の意義を有し、そしてラクタム基は  $OR_5$  基に対してトランスである)で表わされる化合物またはその金属塩を酸化し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方が  $R_3$  及び  $R_4$  の他方について上で定義した置換基からなる群の一員に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を定義した置換基からなる群の一員に転換し、 $R_5$  が式(I)で表わさ



(式中、 $n$  は上記と同一の意義を有する)で表わされる化合物と反応させることにより製造できる。

本発明はまた式(I)で表わされる化合物の更に別の製造方法を提供し、これは式(XII)で表わされる化合物を式(XIII)



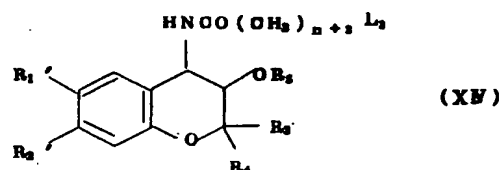
(式中、 $n$  は上記と同一の意義を有する)で表わされるアミノンと反応させ、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$  及び  $R_2'$  の他方が  $R_3$  及び  $R_4$  の他方について上で定義した置換基からなる群の一員に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を定義した

置換基からなる群の一員に転換し、そして、 $B_3$ が式(I)で表わされる化合物における水素であるとき、所望ならば、1～3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1～8個の炭素原子を有するアシル化剤によりアルキル化またはアシル化することを含む。

反応は好ましくは、ジメチルホルムアミドのような溶媒中塩基、例えば、水酸化ナトリウム、の存在下で行なう。

式(V)で表わされる化合物は式(VI)で表わされる対応する化合物から現場生成できる。このような場合、式(V)で表わされるエポキシドが生成されるのに充分な時間が経過するまで式(XII)で表わされるラタムを添加しない方が有利である。

本発明はまた更に別の式(I)で表わされる化合物の製造方法を提供し、これは式(XV)



(式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3 \sim R_4$ 及び $n$ は上記と同一の意義を有し、 $L_2$ は、離脱基であり、そして、置換アミノ基は $OR_3$ 基に対してトランスである)で表わされる化合物を閉鎖し、 $R_1'$ 及び $R_2'$ の一方が水素に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を水素に転換し、 $R_1'$ 及び $R_2'$ の他方が $R_1$ 及び $R_2$ の他方について上で定義した置換基からなる群の一員に転換されうる基または原子であるとき、この基または原子を定義した置換基からなる群の一員に転換し、そして、 $B_3$ は式(I)で表わされる化合物において水素であるとき、所望ならば、1～3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1～8個の炭素原子を有するアシル化剤によりアルキル化またはアシル化する

ることを含む。

離脱基 $L_2$ はカルボニル官能基に隣接した二級アミノ親核基により置換されうる基である。好ましい例はクロールである。

閉鎖反応は好ましくはジメチルホルムアミドのような溶媒中で塩基、例えば、水酸化ナトリウム、の存在下で行なう。

式(XV)で表わされる化合物は式(VI)で表わされる化合物を式(XV)



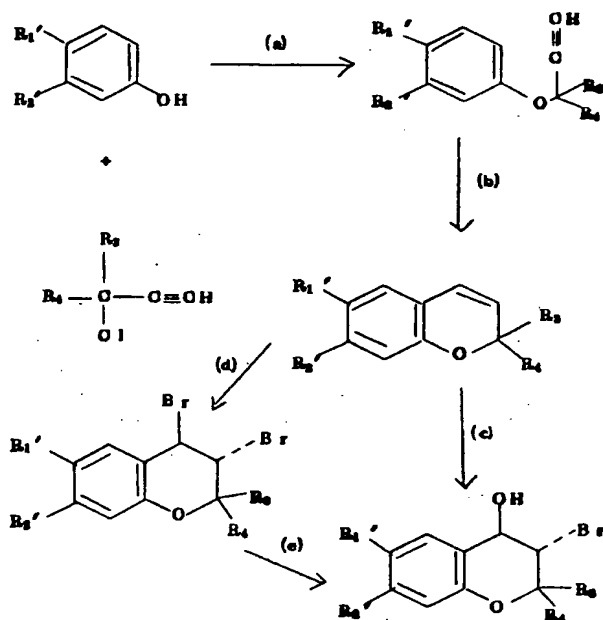
(式中、 $L_2$ 及び $n$ は上記と同一の意義を有し、そして $L_4$ は離脱基である)で表わされる化合物と反応させ、そして、所望ならば、1～3個の炭素原子を有するアルキル化剤または1～8個の炭素原子を有するアシル化剤でアルキル化またはアシル化することにより製造できる。

離脱基、 $L_4$ は、カルボニル官能基に隣接しているとき、一級アミノ親核基で置換されうる基である。

反応は溶媒、例えば、クロロホルムまたは塩化メチレン中で塩基水溶液、例えば、水酸化ナトリウム水溶液の存在下で行なう。

式(V)で表わされるエポキシドとの反応においては、トランス異性体が特異的に形成される。

式(VI)で表わされる化合物は公知の方法に従って、例えば、前記の米国特許や欧州特許公告に従って製造できる。



- (a) 室温、NaOH/40% 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム、メタノール中、
- (b) 0-ジクロロルベンゼン中、
- (c) N-ブロムスクシンイミド/ジメチルスルホキシド/水
- (d) 四塩化炭素中臭素、及び
- (e) アセトン/水。

上記の方法は、環形成に2個の位置が使用できるため、反応(b)においては化合物の混合物を製造しうる。従つて、いかなる望ましくない化合物も反応(a)または(d)の前に、例えば、クロマトグラフィーにより除去するのがよい。

基または原子の水素への転換、あるいは基または原子の、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の他方について定義した置換基からなる群の一員への転換を、式(IV)で表わされる化合物の<sup>(閉環後)</sup>酸化後、または式(V)で表わされる化合物の式(XIII)で表わされるアニオンとの反応後に行なう代りに、このような転換はいずれもより早い段階で、好ましくは反応(b)後に生成したクロメンに対して、行なうのが非常に好ましい。す

なわち、本発明方法においてはR<sub>1</sub>'及びR<sub>2</sub>'が各々R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>であるのが好ましい。

前述したように、式(I)で表わされる化合物は光学的活性形態として存在し、本発明方法はこのような形態の混合物を製造する。個々の異性体は不斉相を用いるクロマトグラフィーにより互いに分離できる。あるいは、非対称合成ならば個々の形態への経路を与えるであろう。

式(I)で表わされる化合物が実質的に純粋な形態で単離されるのが好ましい。

式(XIV)で表わされる中間体は新規であり、本発明の一観点をなす。

上述したように、式(I)で表わされる化合物及び特に式(IV)で表わされるものは血圧降下活性を有することが見出された。従つて、これらは高血圧の治療における医薬として潜在的に有用である。

本発明は従つて、本発明化合物及び医薬として適当な担体を含む医薬組成物を提供する。特に、本発明は血圧降下に効果的な量の、本発明の化合物及び医薬として適当な担体を含む抗高血圧薬

薬組成物を提供する。

組成物は好ましくは経口投与に適用される。しかしそれらは他の投与形式、例えば、心不全の患者の場合の非経口投与にも適用できる。

投与の一貫性を得るため、本発明組成物は単位投与量剤型をしているのが好ましい。適当な単位投与量剤型には錠剤、カプセル剤及び薬包またはパイアル中の粉末剤が含まれる。このような単位投与剤型は1~1000mgの本発明の化合物を含有でき、より普通には2~500mg、例えば5~25mg、例えば、6, 10, 15または20mgである。このような組成物は70kgの成人に対して日宛の投与量が5~200mg、特に10~100mg、となるような方法で毎日1~6回、より普通には毎日2~4回、投与できる。

本発明組成物は通常の賦形薬、例えば、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、風味剤等を用いて処方できる。それらは通常の方法で、例えば、公知の抗高血圧剤、利尿剤及びβ遮断剤に用いられる方法と同様な方法で処方される。

本発明は更に高血圧の治療において使用するための式(I)及び特に式(II)で表わされる化合物を提供する。

本発明はまた更に高血圧の哺乳動物に血圧降下に効果的な量の式(I)で表わされる化合物または本発明医薬組成物を投与することを含む哺乳動物における高血圧の治療方法を提供する。

以下、参考例により中間体の製造を、そして実施例により式(I)で表わされる化合物の製造を説明する。

#### 参考例 1

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ(b)-ピラン

4-シアノフェノール(1960g)、水酸化ナトリウム(990g)、40%水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムのメタノール中溶液(3450g)及び3-メチル-3-クロロブチン(2550g)を水(150ml)及びジクロルメタン(150ml)中で室温で5.5日間撹拌した。

次いで水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、得られた混合物をアセトン(300ml)及び水(100ml)中で5時間煮沸させることにより存在する少量の3,4-ジプロミドを加水分解した。溶媒を蒸発させることにより6-シアノ-トランス-3-プロム-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-4-オールを白色固体(2437g)として得た。少量試料は、60~80℃石油エーテルから再結晶して、128~128.5℃の融点を有していた。

Nmr (ODCl<sub>3</sub>) δ 1.43(3H), 1.62(3H), 7.48(1H, 交換可能), 4.07(1H, d, J=9), 4.87(1H, d, J=9), 6.80(1H, d, J=8), 7.43(1H, q, J=8, 2), 7.78(1H, d, J=2)。

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Br の理論値: C, 52.07; H, 4.26; N, 4.96; Br, 28.37  
実験値: C, 50.95; H, 4.38; N, 5.03; Br, 28.39%

このプロムヒドリン(2430g)を水(250

ml) 層分離後、水性相をタロホルムで2回抽出し、合せた有機相を蒸発させることによりゴム状物質を得。これをエーテル中に取り、10%水酸化ナトリウム溶液で3回、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤及び溶媒を除去することによりIR(薄膜)で2100, 2220及び3290 cm<sup>-1</sup>に吸収を有する粘性液体を得た。この液体(2091g)を0-ジクロルベンゼン(40ml)中で室温で真空雰囲気中で1.5時間加熱した。溶媒を蒸留し、110~114℃/0.02 mmHgで沸騰する成分(1657g)を集めた。これは放置しておくと、2230 cm<sup>-1</sup>にIR吸収を有する沸騰点固体を形成した。

(M. Harfenist and B. Thoms, J. Org. Chem., 34(1972), 引点融点36~37℃参照)。

この6-シアノクロメン(1650g)を水(324ml)を含有するジメチルスルホキシド(150ml)に溶解し、これに強撹拌冷却下でN-プロムスチンイミド(3190g)を添加し、

ml) 及びジオキサラン(200ml)中で水酸化ナトリウムペレット(500g)と共に室温で3時間撹拌した。溶媒を高真空下で蒸留することにより除去し、残渣をエーテル中に取り、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤及び溶媒を除去することにより6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ(b)ピラン(1602g)をIRにおいて2230 cm<sup>-1</sup>に吸収を有するゴム状物質として得た。

Nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H), 1.54(3H), 3.40及び3.80(各々1H, d, J=4), 6.77(1H, d, J=8), 7.43(1H, q, J=8, 2), 7.58(1H, d, J=2)。

#### 参考例 2

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-アミノ-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール

表題化合物は、6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-

ベンゾ(b)ピランを水酸化アンモニウムのエタノール溶液を室温で薄層クロマトグラフィーが出現エポキシドの消費を示すまで攪拌することにより製造した。

#### 製造例3

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(1-ケト-4-クロルプテラミノ)-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール

製造例2で得たアミノクロマノール(140g)を、水酸化ナトリウムペレット(0.26g)を含むクロロホルム(20ml)及び水(10ml)中で室温で攪拌した。4-クロルプテリルクロリド(0.72ml)を添加し、反応物を0.5時間強攪拌した。層を分離し、有機層を水で、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、伊通し、蒸発させることにより表題化合物を薄黄色固体として得た。

#### 製造例4

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジヒドロ-トランス-4-(4,4-ジエトキシプテラ

抽出物を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を伊通し、Kieselgel 60(10g)に適用し、酢酸エチル-ヘプタントリエチルアミン(10:20:2)で溶離した。表題化合物を含む3画分(合計128g)を得た。TLC(シリカゲル、酢酸エチル-ヘプタントリエチルアミン(10:20:2))は各画分中に様々な量の2種の位置異性体の存在を示した。

IR(KBrディスク)3画分共に3450, 2230 $\text{cm}^{-1}$ 。マススペクトル(イソブタン及びアンモニウムO.I.)は3画分いずれの場合も $m/e$  271( $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$ )を示した。

#### 製造例6

6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2-メチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ(b)ピラン  
p-ニトロフェノール(49.3g)、3-ブロムプロト-1-イン(39.0g)、炭酸カリウム(66g)及びヨウ化カリウム(31g)を窒素雰囲気中で20時間加熱攪拌した。混合物を冷却

アミノ)-2H-ベンゾ(b)ピラン

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ(b)ピラン(200g)及び4-アミノプテラルデヒドジエチルアセタール(200g)を100℃に1.5時間加熱したところ、この間清澄な黄色溶液が形成された。冷却後、エーテルで希釈し、水及び食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、アミノアセタールを薄黄色油状物質(291g)として得た。

#### 製造例5

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール

製造例4にて製造した油状アセタールをジオキサン(2ml)に溶解し、25M HCl(1ml)で処理した。30分後、反応物をエーテルで希釈し、炭酸ナトリウム溶液で中和した。

二相を分離し、水性相を更にエーテルで抽出し、

伊通し、蒸発させ、残渣をエーテル中に取り、水酸化ナトリウム溶液(10g)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。伊通及び蒸発によりフェノキシブタンを黄色油状物質(39.03g)として得た。

この粗製フェノキシブタン(30g)を0-ジクロルベンゼン(1l)中で窒素雰囲気中で24時間加熱した。溶液を除去し、60~80℃石油エーテルから再結晶することにより2-メチル-6-ニトロクロメンを油状固体で得た。ニトロクロメン(6.10g)を、水(112ml)を含むジメチルスルホキシド(50ml)に溶解し、N-プロムスタシンイミド(114.0g)を1回で添加し、強攪拌することにより処理した。0.5時間後、反応混合物を水(500ml)に注加し、酢酸エチルで抽出することにより、プロムヒドリン(7.4g)を粘着性固体として得た。酢酸エチル-石油エーテルから再結晶することにより融点159℃の試料を得た。プロムヒドリン(227g)をエーテル(500ml)中で水酸化カリウム

ペレット(22g)と共に48時間攪拌した。伊過により、3,4-エポキシ-2-メチルタロマンを黄色結晶性固体(105g)として得た。

#### 製造例7

6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2-メチルトランス-4-(エトキシカルボニルプロピルアミノ)-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール

製造例6のエポキシド(103g)を4-アミノ酪酸エチル塩酸塩(0.84g)及び水酸化ナトリウムペレット(0.20g)と共にエタノール(50ml)中で10時間沸騰させた。伊過、蒸発及びクロマトグラフィーによる精製によりガム状物質(110g)を得。これを2N塩酸に溶解し、酢酸エチルで3回抽出した。水性相を塩基性化し、酢酸エチルで抽出することにより粗製エーテルを得。これをそのまま実施例9において使用した。

#### 製造例8

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチルトランス-4-(3-カルベトキシプロピルアミノ)-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール

ロキシ化合物の製造と同様に製造し、粗製結晶性固体を得た。

NMR(ODCl<sub>3</sub>): δ 1.35(3H, s),  
1.53(3H, s),  
3.22(1H, m),  
4.00(1H, d, J=9Hz),  
4.77(1H, d, J=9Hz),  
6.51(1H, d, J=8Hz),  
7.03(1H, q, J=8.2Hz),  
7.30(1H, 狭いm)。

#### 実施例10

6-クロル-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ(b)ピラン

製造例9の粗製結晶性固体(10.27g)をジメチルスルホキシド(50ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(1.06g、油中80%分散液)で1

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ(b)ピラン(0.48g、この製造は英国特許第15548, 211号の実施例3に記載されている)、4-アミノ酪酸エチル塩酸塩(0.34g)及び水酸化ナトリウムペレット(0.08g)をエタノール(50ml)中で12時間煮沸した。伊過、蒸発及びクロマトクロマトグラフィー(2=シリカゲルHF254、ペンタン-酢酸エチルで勾配分離)により、エポキシド(0.20g)を回収し、かつトランス-4-(3-カルベトキシプロピルアミノ)-7-ニトロ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール(0.21g)をガム状物質を得、これをそのまま実施例10において使用した。

#### 製造例9

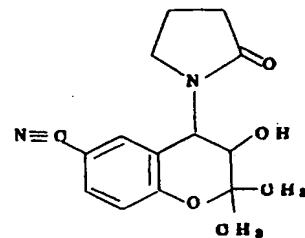
6-クロル-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチルトランス-3-プロム-4-ヒドロキシ-2H-ベンゾ(b)ピラン

表題化合物は製造例1の3-プロム-4-ヒド

時間攪拌した。得られた物質はこのままで実施例12において直ちに使用した。

#### 実施例1

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチルトランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジン-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール(E1))



(E1)

製造例1において製造した6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ(b)ピラン(0.50g)、4-アミノ酪酸(1.25g)及び炭酸水素ナトリウム(1.00g)をエタノール(15cc)及び蒸

留水 (25 cc) 中で10時間加熱した。反応物を  
 濾過し、蒸発させ、残渣を25gのKieselgel  
 60を用いるクロマトグラフィーにかけた。

MeOH-クロロホルム (1:3) で溶離すること  
 より132mgの最も極性のある生成物を得た。こ  
 れをトルエン (10 cc) 中で2時間還流させ、溶  
 媒を蒸発させた。残渣を5gのKieselgel 60  
 を用いるクロマトグラフィーにかけ、MeOH-ク  
 ロロホルム (1:3) で溶離することにより表題  
 化合物を白色固体 (90 mg)、融点230~231  
 °Cとして得た。

IR (KBr ディスク): 3260, 2220, 1651  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR (ODCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28 (3H);  
 1.55 (3H);  
 2.11 (2H, m);  
 2.57 (2H, m);  
 3.22 (3H, 1) 交換可能な  
 H, 広い m);  
 3.64 (1H, d, J=10);  
 5.26 (1H, d, J=10);

取り、濾過した。濾液を蒸発させることによりガ  
 ム状物質 (1.46 g) を得、これをクロマトトロ  
 ンを用いるクロマトグラフィーにかけた (2 mm  
 シリカゲル HF 254 板、2 回、溶媒流速 6 ml/分)。  
 2% メタノール-クロロホルム混合物で溶離する  
 ことにより出発エポキシド (0.23 g) を得、次  
 いでより極性なエステル画分 (0.64 g) 及び混  
 合物 (0.15 g) を得、これを同一の条件下で更  
 にクロマトグラフィーにかけることにより実施例  
 1 で得たものと同一の NMR スペクトルを有する  
 6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチ  
 ル-トランス-4-(2-オキシ-1-ピロリジ  
 ン)-2H-ベンゾ [b] ピラン-3-オール  
 を得た。

エステル画分 (150 mg) の一部を少量のエタ  
 ノールを含有するエーテルに溶解し、無水エタノ  
 ール性 HCl で処理した。沈殿を集め、エーテルで  
 粉末化することにより融点198~200°Cのト  
 ランス-4-(3-カルベトキシ-プロピルアミ  
 ノ)-6-シアノ-2,2-ジメチル-2H-ベン

特開昭58- 67683 (15)

6.87 (1H, d, J=9);

7.24 (1H, 狭い m);

7.45 (1H, q, J=9.2);

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  として)

理論値: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78

%

実験値: C, 66.83; H, 6.17; N, 9.50

%

#### 実施例 2

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチ  
 ル-トランス-4-(2-オキシ-1-ピロリジ  
 ン)-2H-ベンゾ [b] ピラン-3-オール、  
 式 (B1)

製造例 1 で得た 6-シアノ-3,4-ジヒドロ  
 -2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-  
 ベンゾ [b] ピラン (100 g)、4-アミノ  
 誘導エチル塩酸塩 (0.84 g)、エタノール (50  
 ml) 及び水酸化ナトリウムペレット (0.20 g)  
 を室温で8日間攪拌し、次いで40°Cで3時間攪  
 拌した。冷却し、蒸発後、残渣を酢酸エチル中に

ン [b] ピラン-3-オール塩酸塩 (138 mg)  
 を得た。

NMR (OD<sub>2</sub>OD): 1.23 (s, 3H) 下記のもの  
 と重複、

1.26 (t, J=8.8 3H);

1.58 (s, 3H);

2.19 (m, 2H);

2.53 (m, 2H);

2.85-3.45 (不規則 m, 2  
 H);

4.02 (d, J=10.1H)

下記の2項と重複

4.16 (q, J=8.8, 8.2  
 H) 及び

3.75-4.65 (m, 3H, 交換  
 可能);

4.53 (3, J=10.1H);

7.00 (d, J=9.1H);

7.60 (q, J=9.2, 1H);

8.15 (d, J=2.1H);

元素分析  $C_{18}H_{22}N_2O_4$  として

理論値: C, 58.61; H, 6.83; N, 7.59%

実験値: C, 58.55; H, 6.80; N, 7.29%

エステル部分の残りをキシレン (50 ml) 中で 7.25 時間還流加熱した。溶液を冷却し、伊過することにより、6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]ピラン-3-オール (425 mg) を融点 226°C を有し、実施例 1 の化合物と同一の NMR スペクトル及び i. l. c. 特性を有する結晶として得た。

#### 実施例 3

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]ピラン-3-オール、式 (E1)

製造例 3 で製造した 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(1-ケト-4-クロロプロピルアミノ)-2H-ベンゾ[*b*]ピラン-3-オール (0.76 g) を水酸化ナ

トリウム (0.15 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 中の懸濁液に添加し、反応物を窒素雰囲気中で 3 時間攪拌した。水を添加し、酢酸エチルで抽出することにより、実施例 1 の化合物のものと同一の NMR スペクトル及び i. l. c. 特性を有する表題化合物 540 mg を得た。

9.21 mM) 及び追加の水酸化ナトリウム (0.8 g, 21 mM) を導入し、混合物を室温で更に 16 時間攪拌した。水 (40 ml) を混合物にゆつくり添加することにより生成物を析出させ、次いで、これを氷中で冷却し、吸引伊過した。エタノール (20 ml) から結晶化させることにより表題化合物を 60% の収率でクリーム色固体として得た。酢酸エチルから再結晶させることにより純粋な生成物を融点 226.5~227.5°C を有する。実施例 1 の化合物のものと同一の NMR スペクトル及び i. l. c. 特性を有する針状結晶として得た。

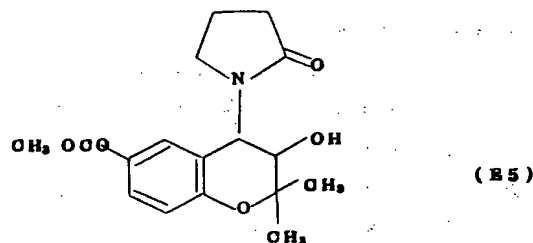
#### 実施例 5

6-カルボメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]ピラン-3-オール (E5)

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]ピラン-3-オール、式 (E1)

#### 実施例 4

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-3-プロピル-4-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[*b*]ピラン (4 g, 14.2 mM) のジメチルスルホキシド (20 ml) 中溶液を攪拌し、水酸化ナトリウム (油中 60% 分散液, 0.6 g, 15 mM) を添加した。懸濁液を 1 時間攪拌したところ、6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-3, 4-エポキシ-2H-ベンゾ[*b*]ピランの溶液が得られた。2-ピロリドン (1.8



6-カルボメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-3, 4-エポキシ-2H-ベンゾ[*b*]ピラン (242 g, その製造は英国特許第 1,511,187 号の実施例 4 に記載されている) 及び 2-ピロリドン (0.88 g) をジメチルスルホキシド (40 ml) 中で窒素雰囲気中で室温で攪拌した。水酸化ナトリウム (0.31 g, 酢酸中 81% 分散液) を 5 分間で添加し、反応物を更に 6 時間攪拌した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、伊過し、蒸発させ、酢酸エチル-ペンタンから再結



品することにより融点190~192℃の6-カルボメトキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]-ピラン-3-オールを得た。

NMR(ODCl<sub>3</sub> 溶液+1滴 D<sub>2</sub>O):

δ 1.30(3H, s)  
1.55(3H, s)  
1.75-2.30(2H, m)  
2.60(2H, 不規則な t, J=8Hz)  
2.80-3.40(2H, m)  
3.74(1H, d, J=10Hz)  
3.87(3H, s)  
5.33(1H, d, J=10Hz)  
6.86(1H, d, J=8Hz)  
7.67(1H, 狭い m)  
7.88(1H, q, J=8, 2Hz)

#### 実施例 6

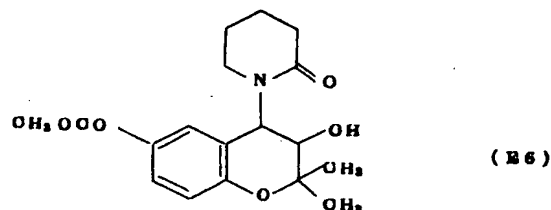
6-カルボメトキシ-3,4-ジヒドロ-2,2

1.52(3H, s)  
1.65-2.05(4H, m)  
2.60(2H, 不規則な t, J=7Hz)  
2.85-3.15(2H, m)  
3.77(1H, d, J=10Hz)  
3.88(3H, s)  
5.94(1H, d, J=10Hz)  
6.86(1H, d, J=8Hz)  
7.71(1H, 狭い m)  
7.87(1H, q, J=8, 2Hz)

#### 実施例 7

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]-ピラン-3-オール (E7)

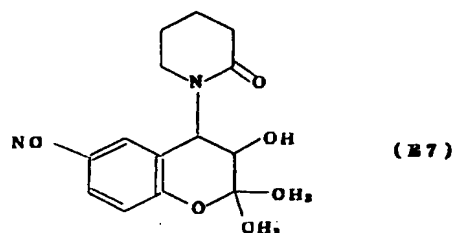
-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]-ピラン-3-オール (E6)



実施例5に記載した方法と同様な方法により、但し、2-ピロリドンの代りに2-ピペリドンを用いて、6-カルボメトキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]-ピラン-3-オールを融点249~250℃(酢酸エチルから)の結晶として製造した。

NMR(ODCl<sub>3</sub> 溶液+1滴の D<sub>2</sub>O):

δ 1.27(3H, s)



実施例5に記載した方法と同様な方法により、但し、2-ピロリドンの代りに2-ピペリジンを、そして対応する6-カルボメトキシ化合物の代りに6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ[*b*]-ピランを用いて、6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ[*b*]-ピラン-3-オールを融点155℃(酢酸エチル)の結晶として製造した。

IR(KBr ディスク) 3480, 2212, 1612cm<sup>-1</sup>;

NMR (ODCl<sub>3</sub> 溶液) :  $\delta$  1.25 (3H, s)

1.50 (3H, s)

1.63-2.10 (4H, m)

2.36-2.76 (2H, m)

3.72 (1H, d, J=10Hz)

3.90-4.20 (1H, 交換可能な m)

5.72 (1H, d, J=10Hz)

6.76 (1H, d, J=8Hz)

7.17 (1H, m, 狭い)

7.42 (1H, q, J=8, 2Hz).

#### 実施例 8

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール, 式 (E1)

製造例 5 で得た 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール (54g) をメタノール-水

製造例 7 の粗製エステル (0.27g) を窒素雰囲気中で 72 時間還流加熱した。溶媒を蒸発させ、エタノールで粉末化し、酢酸エチルから再結晶することにより 6-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2-メチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オールを融点 238~242℃ の薄黄色固体 (104mg) として得た。

IR (KBr ディスク)  $1650\text{ cm}^{-1}$  ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.47 (3H, d, J=7Hz)

1.80-2.23 (2H, m)

2.23-4.00 (5H, 一連の m)

4.25 (1H, q, J=10.7Hz)

5.14 (1H, d, J=10Hz)

7.02 (1H, d, J=9Hz)

7.68 (1H, 狭い m)

8.06 (1H, q, J=3Hz).

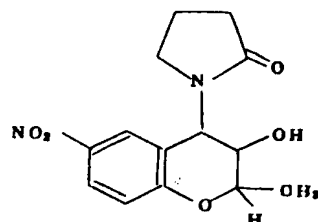
#### 実施例 10

特開昭 58- 67683(18)

(1ml) に溶解し、過剰の過ヨウ化素酸ナトリウムで、室温で 15 時間攪拌することにより処理した。溶媒を除去し、酢酸エチルで抽出することにより、シリカゲル板に適用し、クロロホルム-メタノール (15:1) またはヘプタン-酢酸エチル-トリエチルアミンで展開する場合の薄層クロマトグラフィー及び赤外線スペクトルが実施例 1 の化合物と同一の物質を得た。

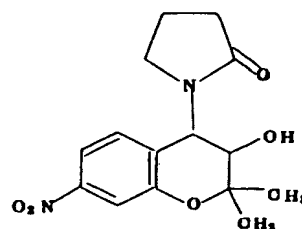
#### 実施例 9

6-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2-メチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール (E9)



(E9)

7-ニトロ-3, 4-ジニトロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール (E10)



(E10)

製造例 8 のガム状物質をキシレン (30ml) 中窒素雰囲気中 3 日間還流加熱した。溶媒を蒸発させることにより複合混合物を得、これをクロマトロン (条件は上と同一) で精製することにより、酢酸エチルから再結晶することにより融点 211~211.5℃ の 7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン

- 3 - オール (0.04 g) を得た。

NMR (ODCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.30 (3H, s)

1.55 (3H, s)

1.80-3.60 (6H, 一連の m)

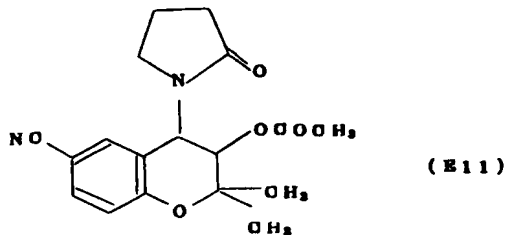
3.80 (1H, d, J=10Hz)

5.30 (1H, d, J=10Hz)

7.00-7.85 (3H, m).

#### 実施例 11

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-イルアセテート (E11)



5.45 (1H, d, J=10Hz)

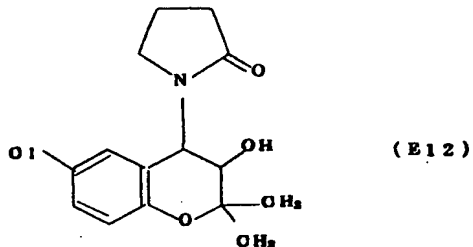
6.85 (1H, d, J=8Hz)

7.22 (1H, d, J=2Hz)

7.40 (1H, q, J=8, 2Hz)

#### 実施例 12

6-クロル-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール (E12)



2-ピロリドン (4.5 g) 及び水酸化ナトリウム (1.59 g) を製造例 10 の物質に添加し、混合物を 20 時間攪拌した。水を慎重に添加し、生

成した固体をろ過し、次いで酢酸エチルから 2 回結晶化させることにより表題化合物、融点 202~203°C を得た。

6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール (0.5 g)、無水酢酸 (10 ml) 及びピリジン (0.2 ml) を 24 時間還流した。冷却後、反応混合物を水中に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で数回、次いで NaHCO<sub>3</sub> 及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。ろ過、蒸発後、得られたガム状物質をクロマトロン (2=シリカゲル HP 254; 酢酸エチルで溶離) を用いるクロマトグラフィーにかけることにより表題化合物として固体 (0.35 g) を得、これを酢酸エチル-ペンタンから再結晶した。融点 152~153°C。IR (KBr ディスク) 2225, 1745, 1695 cm<sup>-1</sup>; NMR (ODCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.35 (3H, s)

1.42 (3H, s)

2.10 (3H, s) 下記のもの

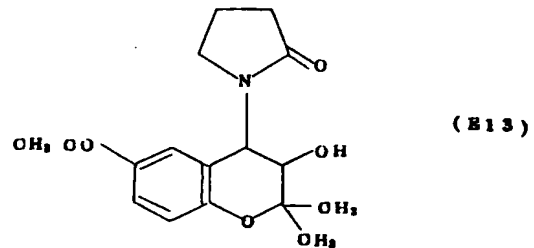
重複

1.80-3.40 (6H, m)

5.08 (1H, d, J=10Hz)

#### 実施例 13

6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール



6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3,4-エポキシ-2H-ベンゾ[b]ピラン (0.33 g, 英国特許第 1,511,187 号の実施例 1 の記載のように製造) 及び 2-ピロ

リドン (0.15g) をジメチルスルホキシド (25 ml) 中で窒素雰囲気中で室温で攪拌した。水酸化ナトリウム (0.05g, 80%) を2分間で添加し、反応物を更に22時間攪拌した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、酢酸エチルから再結晶することにより融点、218~219℃の表題化合物 (0.04g) を得た。

NMR (ODCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.32 (3H, s)

1.55 (3H, s)

1.85-2.25 (2H, m)

2.55 (3H, s) 下記のものと同重複

2.45-2.75 (2H, m)

2.80-3.45 (3H, m)

3.75 (1H, d, J=10Hz)

5.36 (1H, d, J=10Hz)

6.96 (1H, d, J=8Hz)

7.63 (1H, 狭い m)

7.83 (1H, q, J=8, 2Hz).

2.53 (3H, s) 下記のものと同重複

2.40-2.75 (2H, m)

2.85-3.20 (2H, m)

3.78 (1H, d, J=10Hz)

下記のものと同重複

3.50-4.00 (1H, m)

5.94 (1H, d, J=10Hz)

6.88 (1H, d, J=8Hz)

7.66 (1H, 狭い m)

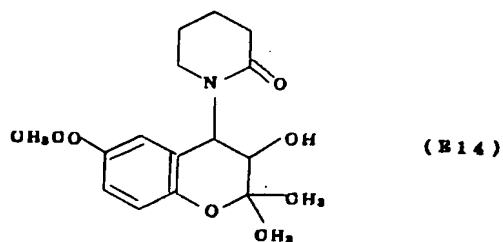
7.80 (1H, q, J=8, 2Hz).

#### 薬理学的データ

I. M. Glaxton, M. G. Palfreyman, R. H. Poyser, R. L. Whiting, *European Journal of Pharmacology*, 37, 179 (1976) により記載された尾錠方法の一部変更法により収縮期血圧を測定した。W + W BP 記録計 8005 型を用いて尿搏を表示した。全ての測定に先立ち、ラットを加温した環境 (33.5 ± 0.5℃) 下に置いた後で拘束檻に移した。血圧の各決定は少なく

#### 実施例 1.4

6-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-2H-ベンゾ(b)ピラン-3-オール (E4)



実施例 1.3 に記載した方法と同様な方法により、但し、2-ピロリドンの代りに2-ピペリドンを用いて、表題化合物を製造した。

NMR (ODCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.29 (3H, s)

1.53 (3H, s)

1.65-2.20 (4H, m)

とも6回の読みの平均である。収縮期血圧 170 mmHg を有する自発性高血圧のラットを高血圧とみなした。

実施例1 の化合物	投与後経 過時間	収縮期血圧の 変化率 (%)	心搏度数 変化率 (%)
ラット6匹	1	-47 ± 1	-2 ± 2
	2	-35 ± 4	-5 ± 3
投与量 1mg/Kg p. o.	4	-36 ± 4	-5 ± 2
初期血圧 211 ± 5 mmHg	6	-34 ± 3	-8 ± 2
初期心搏度数 473 ± 3 回/分	24	+3 ± 2	-9 ± 2

4 及び 6 時間目にはラットは測定可能な尿搏を示さなかった。

他の実施例の化合物も同様に試験し、やはり活性であることが分つた。

#### 毒性

上記試験において何ら毒性作用は観察されなかった。

第1頁の続き

優先権主張 ②1982年3月4日③イギリス  
(GB)④6400

②1982年4月8日③イギリス  
(GB)④10490

⑦発明者 ケネス・ウイルコックス  
イギリス国エセックス州ハーロ  
ウ・パーソネイジレイズ100番



(金 印)

特開昭58- 67683 (21)

自 発 手続補正書  
~~特許庁に提出~~  
~~発明者に提出~~

昭和57年10月28日

特許庁 長官 殿

1. 事件の表示

特 願昭57-第166437号

2. 発明の名称

カソイカゴフツ カイホ  
活性化化合物、その製法およびそれ  
を含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所 (居所) イギリス国ミドルセックス州、ブレントフォード、  
グレートウエストロード、ビーチャムハウス(管地なし)

氏 名 (名称) ビーチャム・グループ・ビーエルシー

4. 代 理 人

居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 大洋ビル

氏 名 (5792) 弁護士 秋 沢 政 光



5. 補正命令 拒絶理由通知 の日付 昭和 年 月 日 (発送)

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象 明 細 書

8. 補正の内容 別紙の通り手書明細書のタイプ写(内容に書写)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**